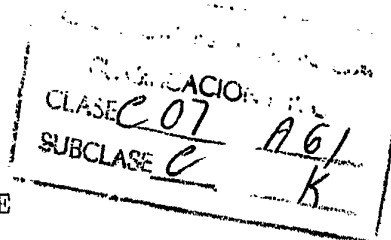


385557



PATENTE
DE
INVENCION

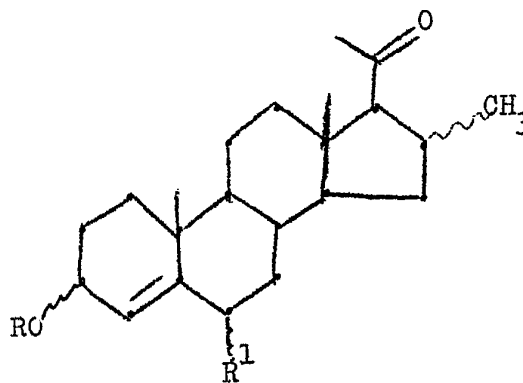
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 16-METILESTEROIDES"
a favor de la firma alemana MERCK Patent Gesellschaft mit
beschränkter Haftung, residente en 61 DARMSTADT (Alemania)
- Frankfurter Strasse 250.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Se ha encontrado, que los 16-metilesteroides
de la fórmula general I

5.



I



385557

en la que

RO significa un grupo hidroxilo esterificado o eterificado y

R¹ significa F, Cl, Br, CH₃ o CF₃, y en donde

5. eventualmente puede estar presente en posición 6(7) un doble enlace adicional,

poseen propiedades valiosas farmacológicamente, en especial presentan acciones gestagena, inhibidora a la ovulación, influenciadora del ciclo, antiandrógena, influenciadora de la gonadotropina, antiestrógena y antifertilizante.

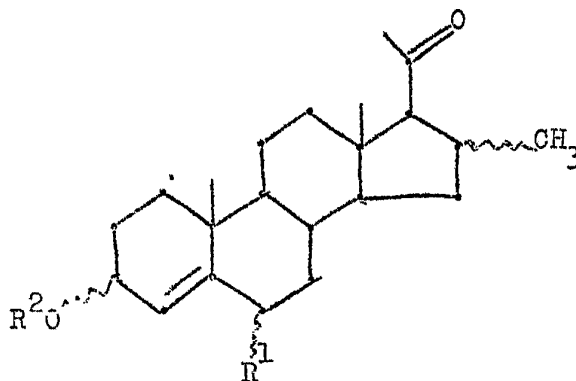
10.

Los compuestos de la fórmula general I pueden utilizarse por lo tanto como medicamentos o también como productos intermedios para la preparación de otros medicamentos. Por ejemplo la saponificación de la 3beta-acetoxi-6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-20-ona conduce a la conocida 3beta-hidroxi-6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-20-ona, de fuerte actividad antiestrógena.

15.

El objeto de la invención son compuestos de la fórmula I, así como compuestos de las fórmulas siguientes ventajosas Ia a Ie:

20.



Ia

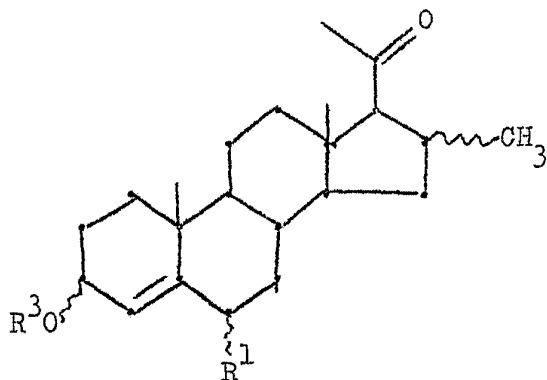
25.



en la que

5. R^2 significa el radical de un ácido carboxílico o de un ácido sulfónico con en cada caso en total hasta 18 átomos de carbono, el radical de ácido sulfúrico o de ácido fosfórico, o un radical alquílico, cicloalquílico, alquénílico, alquínílico, arílico o aralquílico con en cada caso hasta 12 átomos de carbono,
10. R^1 tiene la significación indicada, y en donde eventualmente puede estar presente en posición 6(7) un doble enlace adicional;

15.



Ib

20.

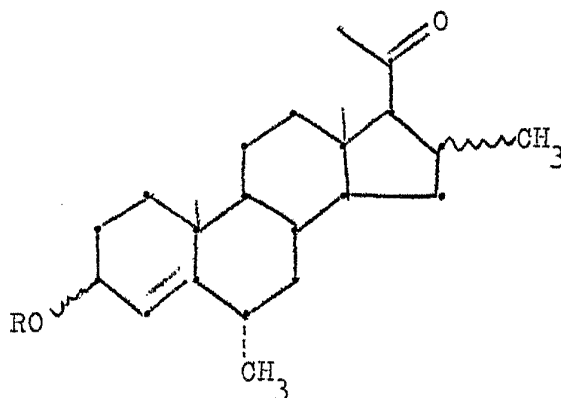


en la que

R^3 significa alquilo con de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo con 5 ó 6 átomos de carbono o alcanilo con 1-7 átomos de carbono,

5. R^1 tiene la significación indicada y en donde eventualmente puede estar presente en posición 6(7) un doble enlace adicional;

10.



Ic

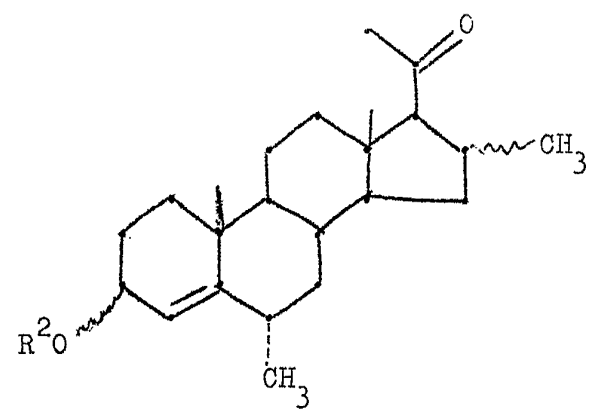
15.

en la que

20. RO tiene la significación indicada;



5.

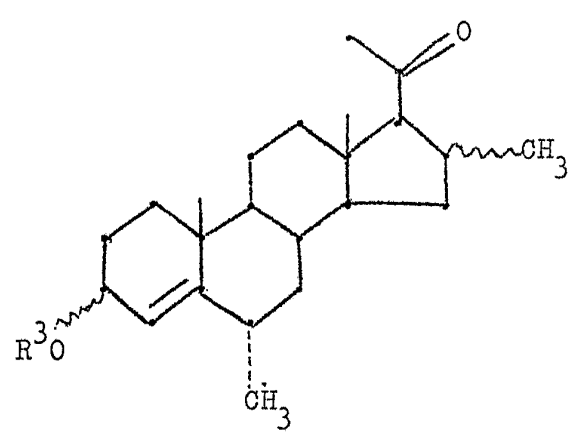


Id

10.

en la que R^2 tiene la significación indicada;

15.



Ie

20.

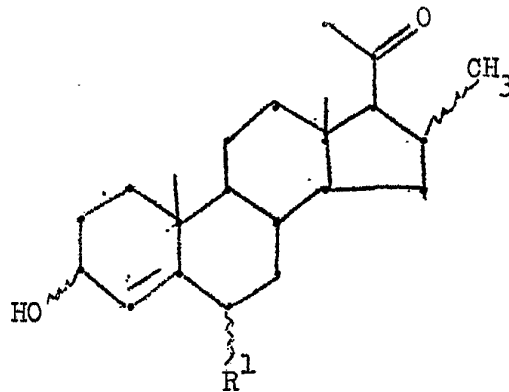
en la que R^3 tiene la significación indicada.



El objeto de la invención es además un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general I, que se caracteriza porque un 3-hidroxi-16-metil-esteroide de la fórmula general II

5.

10.



II

15.

en la que

R^1

tiene la significación indicada y en donde eventualmente puede estar presente en posición 6(7) un doble enlace adicional,

20.

o un derivado esterificado en posición 3, apto para reacción de uno de tales 3-hidroxi-16-metil-esteroides se trata con un agente esterificante o bien eterificante de la fórmula general

25.

ROH



en la que

RO tiene la significación indicada,

- o con un derivado apto para reacción de uno de tales compuestos o porque en un esteroide que por lo demás corresponde a la fórmula I se libera solvolíticamente un grupo 20-ceto alterado funcionalmente.
- 5.

En las fórmulas I, II y Ia a Ie las líneas sinuosas en posición 3, 6 o bien 16 significan que los substituyentes en estas posiciones pueden ser permanentemente alfa o también

10. beta.

Entre los compuestos de las fórmulas I, Ia e Ie (o bien sus derivados 6(7)-dehidro) son ventajosos aquellos con un grupo 16-alfa-metílico. El grupo hidroxil esterificado o eterificado tiene de preferencia la configuración beta.

15. En caso de que RO signifique un grupo hidroxil esterificado, los radicales de ácido R se derivan ventajosamente de ácidos carboxílicos o de ácidos sulfónicos substituidos o insubstituidos, saturados o insaturados, alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos o heterocíclicos, con en
20. cada caso en total de 1 a 18 átomos de carbono. Ácidos carboxílicos ventajosos son los ácidos grasos con 1-8, en especial 1-7 átomos de carbono, como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido isobutírico, los ácidos valerianicos, como el ácido n-valerianico o el
25. ácido trimetilacético, los ácidos caprónicos, como el ácido n-



- caprónico, el ácido tercibutilacético o el ácido dietilacético, los ácidos enánticos, caprílicos, pelargónicos, caprínicos, o undecílicos, por ejemplo los ácidos undecilénicos, los ácidos lauricos, mirísticos, palmíticos o esteáricos,
5. por ejemplo el ácido oleico; además el ácido ciclopropilcarboxílico, ciclobutilcarboxílico, ciclopentilcarboxílico y ciclohexilcarboxílico, el ácido ciclopropilacético, el ácido ciclobutilacético, los ácidos ciclopentilacéticos, ciclohexilacéticos y arilacéticos o los ácidos ciclopentilpropiónicos,
10. ciclohexilpropiónicos o arilpropiónicos, por ejemplo el ácido fenilacético, el ácido 3-fenilpropionico, el ácido 3-ciclopentilpropiónico o el ácido 3-ciclohexilpropiónico, el ácido benzoico, el ácido p-nitrobenzoico, el ácido ademantan-1-carboxílico, los ácidos fenoxialcánicos,
15. como el ácido fenoxiacético, los ácidos halocarboxílicos, como el ácido cloroacético, el ácido 2-cloropropiónico, el ácido p-cloro-fenoxiacético, el ácido 2,4-dicloro-fenoxiacético, los éteres ácidos, como ácido 4-tercibutil-fenoxiacético, el ácido 3-fenoxipropiónico, el ácido 4-fenoxibutírico,
20. los ácidos heterocíclicos como el ácido furan-2-carboxílico, el ácido 5-tercibutil-furan-2-carboxílico, el ácido 5-bromo-furan-2-carboxílico, el ácido picolínico, el ácido nicotínico o el ácido isonicotínico, los ácidos beta-cetocarboxílicos, por ejemplo el ácido acetoacético,
25. el ácido propionilacético, el ácido butirilacético o el



ácido capronoilacético.

- Esteres de ácido sulfónico ventajosos se derivan de ácidos alquilsulfónicos con 1-6 átomos de carbono, por ejemplo el ácido metansulfónico o el ácido etansulfónico,
5. y de ácidos arilsulfónicos con 6-10 átomos de carbono, por ejemplo el ácido bencensulfónico, el ácido p-toluensulfónico, el ácido 1- y 2-naftalinsulfónico.

- Presentan significación especial aquellos ésteres, que muestran un grupo acuoso soluble, como un grupo hidroxilo, carboxilo o amino, ya que pueden hallar utilización para la preparación de soluciones acuosas. Tales ésteres se derivan de ácidos dicarboxílicos con de preferencia 2-10 átomos de carbono, por ejemplo de ácido oxálico, succínico, maléico, glutárico, dimetilglutárico, pimélico, acetondicarboxílico,
10. acetilendicarboxílico, ftálico, tetrahidroftálico, hexahidroftálico, endometilen-tetrahidroftálico, endometilen-hexahidroftálico, endoxi-tetrahidroftálico, endoxi-hexahidroftálico, ácidos ciclopropandicarboxílicos o ciclobutandicarboxílicos, ácido diglicólico, ácido etilenbisglicólico, ácidos polietilenbisglicólicos,
20. ácido tioglicólico, ácido furan-, dihidrofuran-, tetrahidrofuran-dicarboxílicos, ácido quinolínic, ácido cincomerónico, de los semiésteres de éter monoalquílico de polietilenglicol de los ácidos dicarboxílicos anteriores, de ácidos amino-alquilamino- o dialquilamino-
25. -carboxílicos, por ejemplo glicina, alanina, ácido asparagi-



nico o ácido dietilaminoacético, o de ácidos inorgánicos polibásicos, como ácido sulfúrico o ácidos fosfóricos.

5. Como sales de ésteres típicas de los ésteres ácidos, por ejemplo de los ésteres de ácido sulfúrico y de ácido fosfórico y de los monoésteres de ácidos carboxílicos bibásicos son de citar en especial las sales de metales alcalinos, de preferencia las sales de sodio, además las sales amónicas, así como las sales etanol-amónicas, dietanol-amónicas y trietanol-amónicas.

10. Las sales de ésteres características de los ésteres básicos son las sales de adición de ácido, en especial los halohidratos, por ejemplo los clorhidratos y bromhidratos, así como los citratos.

15. RO puede significar además de un grupo OH etericificado, ventajosamente alcoxi con 1-12, de preferencia 1-6, átomos de carbono, como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, butoxi secundario o tercibutoxi, así como también amiloxi, isoamiloxi, n-heptiloxi, n-hexiloxi, n-octiloxi, n-deciloxi, n-dodeciloxi, o cicloalcoxi con de
20. preferencia 3 - 12, en especial 5 ó 6 átomos de carbono, como ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi o ciclooctiloxi, además alqueniloxi o alquiniloxi con de preferencia hasta 12, en especial hasta 4, átomos de carbono, como viniloxi, aliloxi, propargiloxi
25. o buteniloxi, ariloxi con de preferencia 6 - 12 átomos de



= 11 # 385557

- carbono, por ejemplo fenoxi, o-toliloxi, m-toliloxi o p-toliloxi, l-naftiloxi y 2-naftiloxi, así como aralcoxi con de preferencia 7 - 12 átomos de carbono, como benciloxi, p-metilbenciloxi, l-feniletoxi y 2-feniletoxi o l-naftilmetoxi o 2-naftilmetoxi. Además los radicales alcoxi, alquenoiloxi, alquiniloxi, ariloxi o aralcoxi, pueden estar substituidos una o varias veces, en especial mediante hidroxil, alcoxi inferior con 1-4 átomos de carbono, como metoxi, etoxi o n-butoxi, halógeno, como F, Cl, Br o J, amino, amino substituido, como monoalquilamino o dialquilamino (en donde los grupos alquílicos poseen de preferencia 1-4 átomos de carbono), radicales heterocíclicos, como pirrolidino, piperidino, homopiperidino, morfolino, tiomorfolino, N-alquilpiperazino (en donde el grupo alquílico posee 1-4 átomos de carbono), N-fenilpiperazino, N-(hidroxialquil)-piperazino, mercapto o alquilmercapto (con 1-4 átomos de carbono) así como nitro.

- Por tanto son compuestos típicos de la fórmula I, los éteres 2-hidroxietílico, 2-hidroxi-propílico, 3-hidroxipropílico, 2-metoxietílico, 2-etoxietílico, 3-oxa-5-hidroxipentílico, 3-oxa-5-metoxipentílico, 3-oxa-5-butoxipentílico, 3,6-dioxa-8-hidroxioctílico, 3,6-dioxa-8-etoxioctílico, 3,6-dioxa-8-metoxioctílico, 3-oxa-5-etoxipentílico, 2-amino-etílico, 3-aminopropílico, 2-dimetil-aminoetílico, 2-dietil-aminoetílico, 2-di-n-propil-aminoetílico, 3-dimetil-amino-

= 12 = 385557



- propílico, 3-dietilaminopropílico, 2-metil-3-dietilamino-
-propílico, N-metil-piperidil-4-metílico, N-metil-piperidil-
3-metílico, 2-(N-metil-piperidil-2)-etílico, 2-piperidinoetí-
lico, 2-pirrolidino-etílico, 2-homopiperidino-etílico, 2-
5. morfolinoetílico, 2-tiomorfolinoetílico, 2-(N-metilpiperaza-
zino)-etílico, 2-(N-etilpiperazino)-etílico, 2-(N-fenilpi-
perazino)-etílico, 2-(N-2-hidroxietil-piperazino)-etílico,
2-(N-metilhomopiperazino)-etílico, 3-piperadino-propílico,
3-pirrolidinopropílico, 3-(N-metilpiperazino)-propílico,
10. 3-(N-etilpiperazino)-propílico, 3-(N-fenilpiperazino)-
propílico, 3-morfolino-propílico, 3-tiomorfolino-propílico,
2-morfolino-propílico, 2-piperidino-propílico, 2-pirrolidino-
-propílico, 2-(N-metilpiperazino)-propílico, 2-metil-3-mor-
folino-propílico, 2-metil-3-piperidino-propílico, 2-metil-3-
15. pirrolidino-propílico, 4-dimetilaminobutílico, 4-dietilamino-
butílico y 2-mercaptoetílico de los hidroxiesteroideos de la
fórmula II. Además son de interés los éteres tetrahydro-2-
furílico y tetrahydro-2-piranílico.

- En los agentes de esterificación o bien eterifica-
20. ción de la fórmula R-OH (o bien un derivado apto para reac-
ción de uno de tales compuestos), R significa correspondiendo
a un radical de ácido a un radical de éter, de preferencia
el radical de un ácido carboxílico o de un ácido sulfónico
con en cada caso en total hasta 18 átomos de carbono, el
25. radical de ácido sulfúrico o de ácido fosfórico, o un radical

385557



alquílico, cicloalquílico, alquonílico, alquinílico, arílico o aralquílico con en cada caso hasta 12 átomos de carbono.

En general, la reacción de los compuestos de la fórmula II y R-OH o bien de sus derivados aptos para reacción se efectúa a temperaturas entre -100 y + 150°. Los tiempos reaccionales oscilan de preferencia entre 1 minuto y aproximadamente 14 días.

Los hidroxisteroides de la fórmula II y su preparación se describen asimismo en la literatura. Sus derivados esterificados aptos para reacción pueden prepararse por ejemplo según los métodos abajo indicados.

Una esterificación de los grupos hidroxil libres en el compuesto de la fórmula II, se efectúa con varios agentes de esterificación. Como estos se utiliza por ejemplo los ácidos arriba citados, que pueden describirse por la fórmula general R-OH (R significa aquí acilo, de preferencia el radical de un ácido carboxílico o sulfónico, con en cada caso en total de 1 a 18 átomos de carbono o el radical de ácido sulfúrico o de ácido fosfórico), así como sus haluros, en especial sus cloruros de la fórmula R-Cl y sus bromuros de la fórmula R-Br, así como sus anhídridos de la fórmula R₂O. Así, los hidroxisteroides de la fórmula II pueden esterificarse con los ácidos respectivos sin o bajo adición de



= 14 =

38 5557

- catalizadores, como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácidos sulfónicos aromático, como ácido p-toluensulfónico, o de intercambiadores de iones ácidos, a temperaturas de preferencia entre 10° y el punto de ebullición del ácido respectivo, que usualmente se utiliza en exceso. Para influenciar favorablemente la velocidad de esterificación, puede trabajarse asimismo en presencia de agentes ligadores de agua, por ejemplo de tamices moleculares o de sulfatos de metales pesados exentos de agua,
5. como sulfato de cobre, de hierro, de níquel, de cobalto o de zinc. También puede eliminarse el agua formada en la esterificación mediante destilación azeotrópica, para lo cual se adiciona ventajosamente hidrocarburos, como benceno o tolueno, o hidrocarburos clorados, como cloroformo
10. o 1,2-dicloroetano, en calidad de disolvente.
- 15.

Las reacciones de esterificación transcurren bajo condiciones muy suaves cuando el agua reaccional se liga químicamente mediante adición de dosis de preferencia molares en carbodiimidias, como N,N'-diciclohexil-carbodiimida, en disolventes inertes, como éter, dioxano, benceno o éter dimetílico de etilenglicol, en especial en presencia de bases, como piridina.

20.

También se puede hacer reaccionar los hidroxiesteroideos de la fórmula II o sus alcoholatos de metales alcali-



38 5 557

- nos con los haluros o anhídridos de los ácidos a esterificar sin o bajo adición de agentes ligadores de ácido, como por ejemplo hidróxido sódico o potásico, carbonato sódico o potásico, una base orgánica, como piridina, colidina o trietilamina. Como disolventes pueden entrar en consideración los orgánicos inertes, como éter, tetrahidrofurano o benceno. También puede utilizarse los haluros o anhídridos en exceso o un exceso de la base en calidad de disolventes. La esterificación se realiza convenientemente a temperaturas entre
5. 10. 15.
- 0 y 150°, de preferencia entre 20 y 100°, y en general dura entre 1/2 y 24 horas. El éster de ácido fórmico se obtiene con anhídrido de ácido acético y ácido fórmico. En una forma de trabajo ventajosa se adiciona conjuntamente el hidroxisteroide de la fórmula II en solución piridínica con el haluro o bien el anhídrido del ácido.

- Además se alcanza a los ésteres de la fórmula I (R = acilo), al tratar hidroxisteroides de la fórmula II con de preferencia ésteres alquílicos inferiores de ácidos carboxílicos según los métodos de transesterificación. Se trabaja de preferencia en presencia de catalizadores básicos, como metilato o etilato sódico o tercibutilato potásico y la reacción se realiza de forma que tras ajustar el equilibrio de un participante reaccional, se elimina el equilibrio mediante destilación.
20. 25.
- Así puede transformarse por ejemplo la 6alfa,16alfa-dimetil-



38 5 557

4-pregnen-3beta-ol-20-ona con éster metílico de ácido butírico bajo destilación de metanol, en la 3beta-butiloxi-6alfa, 16alfa-dimetil-4-pregnen-20-ona.

Además es posible esterificar hidroxisteroides 5. de la fórmula II con cetenos. De preferencia se trabaja en disolventes inertes, como éter, benceno o tolueno y bajo adición de catalizadores ácidos, por ejemplo ácido sulfúrico o ácido p-toluensulfónico. Así puede prepararse por ejemplo a partir de las 6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona 10. y cetena, el acetato correspondiente.

Además se originan ésteres de la fórmula I (R = acilo), al someter diazocetonas, por ejemplo diazoacetona, en presencia de hidroxisteroides de la fórmula II y en presencia de catalizadores básicos, como Ag_2O , piridina o picro- 15. lina, a una transposición de Wolff bajo desdoblamiento de nitrógeno. Así se origina a partir de la 6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona y la diazoacetona, el propionato correspondiente.

Para la preparación de los ésteres ácidos I de 20. ácido sulfúrico (R = $HO-SO_2-$) se hace reaccionar de preferencia con ácido sulfamínico. Para ello se procede convenientemente de forma que se mezcla un hidroxisteroide de la fórmula II a partes iguales con ácido sulfamínico a una temperatura entre -100 y $+110^\circ$, de preferencia a -90° , se intro-



38 5 557

duce en piridina absoluta y la mezcla se calienta a 100° durante algún tiempo (de 5 minutos a 3 días). Los ésteres ácidos de ácido sulfúrico obtenidos pueden transformarse con piridina y lejía de sosa acuosa al 12% en las sales sódicas.

5. Para la eterificación de hidroxisteroides de la fórmula II son apropiados en primer lugar los alcoholes de la fórmula R-OH y sus derivados aptos para reacción. Tales alcoholes son de preferencia metanol y etanol, además por ejemplo propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, ciclopropanol, ciclobutanol, ciclopentanol, ciclohexanol, cicloheptanol. Como derivados aptos para reacción de estos alcoholes pueden entrar en consideración sus alcoholatos, por ejemplo sus alcoholatos de metales alcalinos, de preferencia sus alcoholatos sódicos y potásicos, por ejemplo metilato sódico y potásico, etilato sódico y potásico, además los cloruros correspondientes (por ejemplo cloruro metílico), los bromuros (por ejemplo bromuro metílico), los yoduros (por ejemplo yoduro metílico), los sulfatos (por ejemplo sulfato dimetílico) y los ésteres de ácido sulfónico, en especial los ésteres de ácido metansulfónico, de ácido bencensulfónico y de ácido p-toluensulfónico, como metansulfonato metílico, bencensulfonato metílico y p-toluensulfonato metílico. Los derivados aptos para reacción en el sentido de la presente invención son asimismo los diazoalcanos correspondientes, por ejemplo diazometano y diazoetano.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



- La reacción de los compuestos de las fórmulas II y R-OH (o bien sus derivados aptos para reacción) se efectúa según métodos, que dependen de la naturaleza de las materias de partida correspondientes. Así, puede utilizarse por ejemplo uno de los dos componentes reaccionales en forma de un éster apto para reacción (haluros o bien ésteres de ácidos sulfónicos) en la reacción, y el otro en forma del alcohol libre o de un alcoholato, por ejemplo del alcoholato sódico o potásico correspondiente. Así es posible
5. para la preparación de un compuesto de 3-metoxi hacer reaccionar un 3-cloroesteroide o 3-bromoesteroide, que por lo demás corresponde a la fórmula II (preparable por ejemplo a partir de 6-R¹-16-metil-4-pregnen-20-onas correspondientes y N-cloro-succinimida o bien N-bromo-succinimida) o el
 15. éster de ácido 3-sulfónico de un 3-hidroxiesteroide de la fórmula II con metanol y dosis catalíticas de un ácido, por ejemplo ácido p-toluensulfónico, o con metilato sódico. Sin embargo también puede llevarse a reacción el compuesto de sodio de un 3-hidroxiesteroide
 20. de la fórmula II con yoduro metílico, bromuro metílico o con el éster metílico de un ácido sulfónico. A menos que no se utilice como disolvente un exceso del agente de esterificación, por ejemplo del alcohol R-OH (como metanol o etanol), la reacción se realiza en general, en presencia de
 25. un disolvente inerte adicional, en donde son apropiados como



38 5 557

disolventes, por ejemplo los hidrocarburos, como hexano, benceno, tolueno, o los éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano. La reacción se realiza a temperaturas entre 0° (de preferencia) y el punto de ebullición del disolvente utilizado. Los tiempos reaccionales se encuentran en general entre 1 y 48 horas.

Otro método consiste en que se hace reaccionar en presencia de un ácido Lewis, como cloruro de aluminio o tricloruro de boro, un hidroxisteroide de la fórmula II con un diazoalcano, como diazometano. Como disolventes se utiliza en especial éteres, como los citados anteriormente.

Además es posible hacer reaccionar entre sí ambos componentes II y R-OH en forma de los alcoholes libres en presencia de un ácido fuerte, como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido p-toluensulfónico o ácido oxálico y eventualmente un disolvente inerte. Un método especialmente ventajoso consiste en que se disuelve el hidroxisteroide II en un exceso de un alcohol R-OH (R = alquilo o cicloalquilo) y se deja reposar a temperatura ambiente durante unas 12-48 horas en presencia de ácido p-toluensulfónico.

Como derivados aptos para reacción apropiados para la eterificación de los alcoholes R-OH se citan finalmente las olefinas correspondientes, en especial aquellas, que pueden formarse a partir de alcoholes terciarios mediante desdoblamiento de agua, por ejemplo isobutileno, así como también 2,3-dihidrofurano y 2,3-dihidropropano



38 5 557

- para la preparación de éteres tetrahidrofurílicos y tetra-
hidropranílicos de los hidroxisteroides de la fórmula II.
La adición de estos hidroxisteroides en las olefinas se
realiza convenientemente en presencia de catalizadores
5. ácidos, por ejemplo ácido mineral, ácido tetrafluorborico, ácido perclórico, cloruros sulfonílicos o BF_3 . En muchos casos dan buen resultado asimismo los catalizadores básicos, por ejemplo los alcoholatos alcalinos. Como disolvente puede utilizarse un exceso de la olefina; en general se utiliza un disolvente inerte adicional, como tetrahidrofurano, dioxano, benceno o tolueno. La temperatura ventajosa es la temperatura de ebullición de cada disolvente.

- Los productos del procedimiento de la fórmula I se obtienen además al transformar en un grupo 20-ceto libre, mediante solvolisis, de preferencia mediante hidrólisis ácida o alcalina, un grupo 20-ceto alterado funcionalmente en un esteroide que por lo demás corresponde a la fórmula I. Además es necesario elegir las condiciones de forma que no se escinda simultáneamente el grupo 3-RO; por ejemplo se debe evitar condiciones fuertemente alcalinas en las materias de partida, en las que RO signifique un grupo OH esterificado, ya que de lo contrario se saponifica simultáneamente el grupo éster.
- 15.
 - 20.

- El grupo 20-ceto alterado funcionalmente se presenta ventajosamente como etilencetal o como semicarbazona.
- 25.



38 5 557

Otros derivados funcionales apropiados son otros cetales, por ejemplo el dimetilcetal, dietilcetal, propilencetal, además los hemitiocetales (por ejemplo el etilen-hemitiocetal, el propilen-hemitiocetal, el dimetil-hemitiocetal, el dietil-hemitiocetal), los tiocetales, (por ejemplo el etilen-tiocetal), el propilen-tiocetal, el dimetil-tiocetal, el dietil-tiocetal), los éteres enólicos, los éteres tioenólicos, las cianhidrinas, las oximas, las fenilhidrazonas y los derivados Girard (por ejemplo el T-derivado de Girard).

10. La solvolisis de los derivados 20-ceto citados se efectúa de preferencia mediante tratamiento con ácidos diluidos. Ácidos apropiados son por ejemplo el ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido perclórico, el ácido fosfórico, el ácido p-toluensulfónico, el ácido oxálico, el ácido acético, así como también los ácidos Lewis, como éterato de trifluoruro de boro. Usualmente se utiliza adicionalmente un disolvente inerte, como metanol, etanol, acetona, dioxano, éter, tetrahidrofurano, benceno, cloroformo o cloruro metilénico o mezclas de estos disolventes, eventualmente bajo adición de agua. El ácido acético puede utilizarse simultáneamente como reactivo y como disolvente. La escisión se efectúa ya a temperatura ambiente, sin embargo puede trabajarse asimismo a temperaturas hasta la temperatura de ebullición del disolvente utilizado con tal que con
- 15.
- 20.



38 5 557

- ello se evite una escisión del grupo éter en posición 3, lo que no ofrece ninguna dificultad. Según las condiciones utilizadas, la reacción finaliza desde después de algunos minutos hasta después de 24 horas. Los tiocetales y los éteres tienólicos se escinden convenientemente mediante tratamiento con cloruro de mercurio/carbonato de cadmio a temperatura ambiente o bajo calentamiento, de preferencia en acetona acuosa, o mediante hidrólisis con ácido clorhídrico diluido o ácido sulfúrico, los hemitiocetales se escinden mediante
5. los mismos ácidos, con cloruro de mercurio o con níquel Raney, por ejemplo en ácido acético en presencia de acetato sódico. Asimismo las semicarbazonas, las oximas, las fenilhidrazonas y los T-derivados de Girard pueden escindirse en medio ácido, por el contrario la cianhidrina con bases como metilato potásico metanólico o piridina. También es posible realizar la escisión en presencia de un compuesto carbonílico, que por su parte reacciona con el reactivo liberado bajo formación del derivado correspondiente. Así las semicarbazonas se transforman en forma especialmente ventajosa mediante tratamiento
 10. con ácido pívrico en los compuestos ceto libres. Se trabaja por ejemplo en dioxano acuoso o ácido acético acuoso a temperatura ambiente o, convenientemente, a temperaturas más elevadas hasta el punto de ebullición del disolvente y se obtiene junto a la semicarbazona de ácido pívrico, el compuesto deseado de la fórmula I.
 - 15.
 - 20.
 - 25.



38 5 557

- Los derivados 20-ceto a utilizar como materias de partida son obtenibles por ejemplo a partir de 16-metil-progesteronas substituidas en posición 6 mediante R^1 , y sus derivados 6-dehidro, que se hacen reaccionar primero parcialmente funcionalizados en posición 20, por ejemplo con semicarbazona o etilenglicol; el grupo 3-ceto puede bloquearse en la preparación de la 20-semicarbazona, por ejemplo en forma de su enamina y a continuación se liberan con ácido diluido. Los 20-cetales son obtenibles por ejemplo asimismo mediante
5. cetalización de 3beta-hidroxi-16-metil-5-pregnen-20-onas correspondientes y a continuación oxidación según Oppenauer o con *Flavobacterium dehydrogenans*. El derivado obtenido se reduce seguidamente en posición 3, eventualmente tras previa separación de isómeros y subproductos, de preferencia con un
 10. hidruro complejo, como hidruro de litio y aluminio o hidruro de sodio y boro, y a continuación se esterifica o eterifica en posición 3 según los métodos arriba indicados.

- También puede liberarse bajo condiciones de solvolisis simultáneamente el grupo ceto funcionalizado en posición
20. 20 y obtener una eterificación en posición 3 al tratar el etilencetal de la 6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona con ácido p-toluensulfónico y un alcohol R-OH; el alcohol R-OH se utiliza simultáneamente como disolvente y como agente de eterificación.



385557

El aislado de los productos del procedimiento se efectúa a partir de las mezclas reaccionales obtenidas, por ejemplo mediante extracción, cristalización y/o cromatografía.

5. Los nuevos compuestos pueden utilizarse en mezcla con vehículos para medicamentos sólidos, líquidos y/o semisólidos en la medicina humana o veterinaria. Como sustancias de vehículo pueden entrar en consideración aquellas materias orgánicas o inorgánicas, que son apropiadas para la aplicación: parentérica, entérica o tópica y que no entran en reacción con los nuevos compuestos, como por ejemplo agua, aceites vegetales, polietilenglicoles, gelatinas, lactosa, almidones, estearato magnésico, talco, vaselina, colestерina. Para la aplicación parentérica, se utilizan en especial soluciones, de preferencia soluciones oleosas o acuosas, así como suspensiones, emulsiones o implantados. Para la aplicación entérica son apropiadas además las tabletas o grageas, para la aplicación tópica los ungüentos, cremas o polvos, que eventualmente están esterificados o están tratados con materias auxiliares, como
10. agentes de conservación, agentes de estabilización o reticulantes o sales para influenciar la presión osmótica o con sustancias tampón.
- 15.
- 20.

Los nuevos compuestos se administran en dosificaciones de 0,1 a 50 mg, de preferencia de 0,5 a 5 mg.

25. En los ejemplos siguientes, las temperaturas se indi-



38 5 557

can en grados Celsius. Las rotaciones ópticas se miden en cloroformo, mientras que no se indique lo contrario.

EJEMPLO 1

- 1 gramo de 6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona se dejan reposar a temperatura ambiente y durante la noche con 10 cc de anhídrido acético y 10 cc de piridina. A continuación se introduce agitando en agua, se filtra la 3beta-acetoxi-6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-20-ona precipitada y recristaliza en acetona. Punto de fusión 161-163°; $[\alpha]_D^{22} + 51,7^{\circ}$.
10. En lugar del anhídrido acético puede utilizarse asimismo cloruro acetílico o bromuro acetílico y en lugar de piridina asimismo trietilamina o colidina.

Análogamente se obtiene a partir de

- 6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-3alfa-ol-20-ona,
15. 6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona,
6alfa,16beta-dimetil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona,
6beta,16alfa-dimetil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona,
6beta,16beta-dimetil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona,
6alfa-fluor-16alfa-metil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona,
20. 6beta-fluor-16alfa-metil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona,
6alfa-cloro-16alfa-metil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona,
6beta-cloro-16alfa-metil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona,
6alfa-bromo-16alfa-metil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona,
6beta-bromo-16alfa-metil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona,



38 5 557

- 6alfa-trifluormetil-16alfa-metil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona,
6beta-trifluormetil-16alfa-metil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona,
6,16alfa-dimetil-4,6-pregnadien-3beta-ol-20-ona,
6,16beta-dimetil-4,6-pregnadien-3beta-ol-20-ona,
5. 6-fluor-16alfa-metil-4,6-pregnadien-3beta-ol-20-ona,
6-cloro-16alfa-metil-4,6-pregnadien-3beta-ol-20-ona,
6-bromo-16alfa-metil-4,6-pregnadien-3beta-ol-20-ona,
6-trifluormetil-16alfa-metil-4,6-pregnadien-3beta-ol-20-ona,
con ayuda de los anhídridos de ácido o bien haluros de ácido
10. correspondientes:
3alfa-acetoxi-6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-20-ona,
3beta-formiloxi-6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-20-ona,
3beta-propioniloxi-6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-20-ona,
3beta-butililoxi-6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-20-ona,
15. 3beta-isobutililoxi-6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-20-ona,
3beta-valeriloxi-6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-20-ona,
3beta-isovaleriloxi-6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-20-ona,
3beta-trimetilacetoxi-6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-20-ona,
3beta-caproniloxi-6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-20-ona,
20. 3beta-tercibutilacetoxi-6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-20-ona,
3beta-enantoliloxi-6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-20-ona, punto
de fusión 90-91°; $[\alpha]_D^{22} + 42,4^\circ$,
3beta-octanoiloxi-6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-20-ona,
3beta-nonanoiloxi-6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-20-ona,
25. 3beta-decanoiloxi-6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-20-ona,



38 5 557

- 3beta-cloroacetoxi-6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-20-ona, punto de fusión 129-133°; $[\alpha]_D^{22} + 44,3°$;
- 3alfa-etoxicarboniloxi-6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-20-ona, (con éster etílico del ácido clorofórmico), punto de fusión 170-174°; $[\alpha]_D^{22} + 56,1°$;
5. 3beta-acetoxi-6alfa,16beta-dimetil-4-pregnen-20-ona,
3beta-acetoxi-6beta-16alfa-dimetil-4-pregnen-20-ona,
3beta-acetoxi-6beta,16beta-dimetil-4-pregnen-20-ona,
3beta-acetoxi-6alfa-fluor-16alfa-metil-4-pregnen-20-ona,
10. 3beta-acetoxi-6beta-fluor-16alfa-metil-4-pregnen-20-ona,
3beta-acetoxi-6alfa-cloro-16alfa-metil-4-pregnen-20-ona,
3beta-acetoxi-6beta-cloro-16alfa-metil-4-pregnen-20-ona,
3beta-acetoxi-6alfa-bromo-16alfa-metil-4-pregnen-20-ona,
3beta-acetoxi-6beta-bromo-16alfa-metil-4-pregnen-20-ona,
15. 3beta-acetoxi-6alfa-trifluormetil-16alfa-metil-4-pregnen-20-ona,
3beta-acetoxi-6beta-trifluormetil-16alfa-metil-4-pregnen-20-ona,
3beta-acetoxi-6,16alfa-dimetil-4,6-pregnadien-20-ona,
3beta-acetoxi-6,16beta-dimetil-4,6-pregnadien-20-ona,
3beta-acetoxi-6-fluor-16alfa-metil-4,6-pregnadien-20-ona,
20. 3beta-acetoxi-6-cloro-16alfa-metil-4,6-pregnadien-20-ona,
3beta-acetoxi-6-bromo-16alfa-metil-4,6-pregnadien-20-ona,
3beta-acetoxi-6-trifluormetil-16alfa-metil-4,6-pregnadien-20-ona.

EJEMPLO 2

25. 3,44 gramos de 6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-3beta-



- ol-20-ona se calientan a 100° durante 2 horas con 10 gramos de anhídrido de ácido succínico y 35 cc de piridina. A continuación se introduce agitando en agua, se acidifica con ácido clorhídrico y se extrae con éter. La solución etérica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico, se concentra y re-
5. cristaliza en acetona el hemisuccinato de 6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona. Punto de fusión 142-144°; $[\alpha]_D^{22} + 38,3^\circ$ (en dioxano).

- La sal sódica de este compuesto es obtenible mediante
10. disolución del hemisuccinato en etanol, adición de la dosis calculada de lejía de sosa etanólica y concentración.

EJEMPLO 3

15. 1 gramo de 6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona y 1 gramo de ácido sulfamínico se disuelven en 8 cc de piridina y se agita durante 1,5 horas a 100° bajo exclusión de humedad. Tras el enfriado se succiona y el residuo se extrae con 20 cc de piridina. Lo filtrado y el extracto se lavan con éter y la fase piridínica se concentra. El residuo se fija en 10 cc de piridina y 13 cc de lejía de sosa al 12%,
20. se sacude durante 10 minutos y se lava de nuevo con éter. El aceite precipitado se seca, se fija en metanol, se trata con carbón activo y se concentra. Se obtiene la sal sódica del éster del ácido 6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona-3-sulfúrico.

EJEMPLO 4

- Una solución de 0,34 gramos de 6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona en 8 cc de dioxano se trata con 0,1 cc de piridina absoluta y 0,1 cc de cloruro cloroacetilico,
5. Se deja reposar durante 3 días a temperatura ambiente, se vierten en agua y se obtiene 3beta-cloro-acetoxi-6alfa-16alfa-dimetil-4-pregnen-20-ona (punto de fusión 129-133º) que se hierve durante 1 hora con 3,3 gramos de dietilamina en 25 cc de agua y 2 cc de acetona y por último se concentra. El residuo se fija en 20 cc de cloroformo, se sacude con solución de bicarbonato sódico y con agua, se seca, se concentra y se obtiene 3beta-dietil-aminoacetoxi-6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-20-ona.

15. El mismo compuesto es obtenible al hacer reaccionar la 6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona con clorhidrato de cloruro dietilaminoacetilico en piridina.

EJEMPLO 5

20. 1 gramo de 6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona se disuelve en 10 cc de piridina. Se adiciona a gotas lentamente a 0º, bajo agitación, una solución de 0,8 gramos de cloruro p-toluensulfonílico en 5 cc de piridina, se agita todavía durante 3 horas, se elabora y se obtiene 3-p-toluensulfonato de 6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona.



38 5 557

EJEMPLO 6

- 1 gramo de 6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona y 0,5 gramos de metilato sódico se calientan a 100-110° a una presión de 12 Torr durante 10 horas bajo agitación con
5. 5 cc de éster metílico del ácido 3-fenilpropiónico. Se deja enfriar, se trata con agua y éter, se separa y se aísla de la fase de éter, la 3beta-(3-fenilpropioniloxi)-6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-20-ona.

EJEMPLO 7

10. 1 gramo de 6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona se dejan reposar a temperatura ambiente durante 20 horas con 100 gramos de ácido p-toluensulfónico en 100 cc de metanol absoluto. Se vierte en solución saturada de bicarbonato sódico, se extrae con éter, la solución de éter se
15. lava hasta neutralidad con agua, se seca sobre sulfato sódico, se concentra y se obtiene 3beta-metoxi-6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-20-ona. Punto de fusión 114-115° (en acetona); $[\alpha]_D^{22} + 92,6^\circ$.

20. El concentrado del agua madre y la cromatografía del residuo en óxido de aluminio neutro produce la 3alfa-metoxi-6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-20-ona.

Análogamente se obtiene con los alcoholes correspondientes en presencia de ácido p-toluensulfónico, de ácido benzensulfónico o de ácido sulfúrico:



385557

- 3alfa-etoxi-6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-20-ona, $[\alpha]_D^{22} +$
160,5°,
- 3beta-etoxi-6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-20-ona, punto de
fusión 148-152°, $[\alpha]_D^{22} + 75,4°$ (dioxano),
5. 3alfa-propoxi-6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-20-ona,
3beta-propoxi-6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-20-ona,
3alfa-isopropoxi-6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-20-ona,
3beta-isopropoxi-6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-20-ona,
3alfa-n-butoxi-6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-20-ona,
10. 3beta-n-butoxi-6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-20-ona,
3alfa-isobutoxi-6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-20-ona,
3beta-isobutoxi-6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-20-ona,
3alfa-amiloxi-6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-20-ona,
3beta-amiloxi-6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-20-ona,
15. 3alfa-isoamiloxi-6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-20-ona,
3beta-isoamiloxi-6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-20-ona,
3alfa-cilopentiloxi-6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-20-ona,
3beta-ciclopentiloxi-6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-20-ona,
punto de fusión 84-86°,
20. 3alfa-ciclohexiloxi-6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-20-ona,
3beta-ciclohexiloxi-6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-20-ona,
3alfa-metoxi-6alfa,16beta-dimetil-4-pregnen-20-ona,
3beta-metoxi-6alfa,16beta-dimetil-4-pregnen-20-ona,
3alfa-etoxi-6alfa,16beta-dimetil-4-pregnen-20-ona,
25. 3beta-etoxi-6alfa,16beta-dimetil-4-pregnen-20-ona,



38 5 557

- 3alfa-metoxi-6beta,16alfa-dimetil-4-pregnen-20-ona,
- 3beta-metoxi-6beta,16alfa-dimetil-4-pregnen-20-ona,
- 3alfa-etoxi-6beta,16alfa-dimetil-4-pregnen-20-ona,
- 3beta-etoxi-6beta,16alfa-dimetil-4-pregnen-20-ona,
- 5. 3alfa-metoxi-6beta,16beta-dimetil-4-pregnen-20-ona,
- 3beta-metoxi-6beta,16beta-dimetil-4-pregnen-20-ona,
- 3alfa-etoxi-6beta,16beta-dimetil-4-pregnen-20-ona,
- 3beta-etoxi-6beta,16beta-dimetil-4-pregnen-20-ona,
- 3alfa-metoxi-6alfa-fluor-16alfa-metil-4-pregnen-20-ona,
- 10. 3beta-metoxi-6alfa-fluor-16alfa-metil-4-pregnen-20-ona,
- 3alfa-etoxi-6alfa-fluor-16alfa-metil-4-pregnen-20-ona,
- 3beta-etoxi-6alfa-fluor-16alfa-metil-4-pregnen-20-ona,
- 3alfa-metoxi-6beta-fluor-16alfa-metil-4-pregnen-20-ona,
- 3beta-metoxi-6beta-fluor-16alfa-metil-4-pregnen-20-ona,
- 15. 3alfa-etoxi-6beta-fluor-16alfa-metil-4-pregnen-20-ona,
- 3beta-etoxi-6beta-fluor-16alfa-metil-4-pregnen-20-ona,
- 3alfa-metoxi-6alfa-cloro-16alfa-metil-4-pregnen-20-ona,
- 3beta-metoxi-6alfa-cloro-16alfa-metil-4-pregnen-20-ona,
- 3alfa-etoxi-6alfa-cloro-16alfa-metil-4-pregnen-20-ona,
- 20. 3beta-etoxi-6alfa-cloro-16alfa-metil-4-pregnen-20-ona,
- 3alfa-metoxi-6beta-cloro-16alfa-metil-4-pregnen-20-ona,
- 3beta-metoxi-6beta-cloro-16alfa-metil-4-pregnen-20-ona,
- 3alfa-etoxi-6beta-cloro-16alfa-metil-4-pregnen-20-ona,
- 3beta-etoxi-6beta-cloro-16alfa-metil-4-pregnen-20-ona,
- 25. 3alfa-metoxi-6alfa-bromo-16alfa-metil-4-pregnen-20-ona,



- 3beta-metoxi-6alfa-bromo-16alfa-metil-4-pregnen-20-ona,
- 3alfa-etoxi-6alfa-bromo-16alfa-metil-4-pregnen-20-ona,
- 3beta-etoxi-6alfa-bromo-16alfa-metil-4-pregnen-20-ona,
- 3alfa-metoxi-6beta-bromo-16alfa-metil-4-pregnen-20-ona,
- 5. 3beta-metoxi-6-beta-bromo-16alfa-metil-4-pregnen-20-ona,
- 3alfa-etoxi-6beta-bromo-16alfa-metil-4-pregnen-20-ona,
- 3beta-etoxi-6-beta-bromo-16alfa-metil-4-pregnen-20-ona,
- 3alfa-metoxi-6alfa-trifluormetil-16alfa-metil-4-pregnen-20-ona,
- 3beta-metoxi-6alfa-trifluormetil-16alfa-metil-4-pregnen-20-ona,
- 10. 3alfa-etoxi-6alfa-trifluormetil-16alfa-metil-4-pregnen-20-ona,
- 3beta-etoxi-6alfa-trifluormetil-16alfa-metil-4-pregnen-20-ona,
- 3alfa-metoxi-6beta-trifluormetil-16alfa-metil-4-pregnen-20-ona,
- 3beta-metoxi-6beta-trifluormetil-16alfa-metil-4-pregnen-20-ona,
- 3alfa-etoxi-6beta-trifluormetil-16alfa-metil-4-pregnen-20-ona,
- 15. 3beta-etoxi-6beta-trifluormetil-16alfa-metil-4-pregnen-20-ona,
- 3alfa-metoxi-6,16alfa-dimetil-4,6-pregnadien-20-ona,
- 3beta-metoxi-6,16alfa-dimetil-4,6-pregnadien-20-ona,
- 3alfa-etoxi-6,16alfa-dimetil-4,6-pregnadien-20-ona,
- 20. 3beta-etoxi-6,16alfa-dimetil-4,6-pregnadien-20-ona,
- 3alfa-metoxi-6,16beta-dimetil-4,6-pregnadien-20-ona,
- 3beta-metoxi-6,16beta-dimetil-4,6-pregnadien-20-ona,
- 3alfa-etoxi-6,16beta-dimetil-4,6-pregnadien-20-ona,
- 3beta-etoxi-6,16beta-dimetil-4,6-pregnadien-20-ona,
- 25. 3alfa-metoxi-6-fluor-16alfa-metil-4,6-pregnadien-20-ona,
- 3beta-metoxi-6-fluor-16alfa-metil-4,6-pregnadien-20-ona,



- 3alfa-etoxi-6-fluor-16alfa-metil-4,6-pregnadien-20-ona,
- 3beta-etoxi-6-fluor-16alfa-metil-4,6-pregnadien-20-ona,
- 3alfa-metoxi-6-cloro-16alfa-metil-4,6-pregnadien-20-ona,
- 3beta-metoxi-6-cloro-16alfa-metil-4,6-pregnadien-20-ona,
- 5. 3alfa-etoxi-6-cloro-16alfa-metil-4,6-pregnadien-20-ona,
- 3beta-etoxi-6-cloro-16alfa-metil-4,6-pregnadien-20-ona,
- 3alfa-metoxi-6-bromo-16alfa-metil-4,6-pregnadien-20-ona,
- 3beta-metoxi-6-bromo-16alfa-metil-4,6-pregnadien-20-ona,
- 3alfa-etoxi-6-bromo-16alfa-metil-4,6-pregnadien-20-ona,
- 10. 3beta-etoxi-6-bromo-16alfa-metil-4,6-pregnadien-20-ona,
- 3alfa-metoxi-6-trifluormetil-16alfa-metil-4,6-pregnadien-20-ona,
- 3beta-metoxi-6-trifluormetil-16alfa-metil-4,6-pregnadien-20-ona,
- 3alfa-etoxi-6-trifluormetil-16alfa-metil-4,6-pregnadien-20-ona,
- 3beta-etoxi-6-trifluormetil-16alfa-metil-4,6-pregnadien-20-ona.

15. EJEMPLO 8

1,2 gramos de 6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona y 0,7 gramos de dihidrato del ácido oxálico se dejan reposar durante 40 horas a temperatura ambiente en 74 cc de metanol. Se neutraliza con amoníaco, se trata con agua, se succiona y la 3beta-metoxi-6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-20-ona obtenida se cristaliza en acetona. Punto de fusión 114-115°.

EJEMPLO 9

25. A una suspensión de 1 gramo de NaH en 10 cc de dimetilformamida se adiciona a gotas lentamente a 0° y bajo agi-



- tación 1 gramo de 6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona en 5 cc de dimetilformamida. Se agita durante 20 minutos, luego se adiciona en forma de gotas 1 gramo de CH_3J en 3 cc de dimetilformamida y se agita a temperatura ambiente durante la noche. Tras elaboración usual se obtiene 3beta-metoxi-6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-20-ona, punto de fusión 114-115º.
- 5.

EJEMPLO 10

- 1 gramo de 3-p-toluensulfonato de 6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona se disuelven en 10 cc de dimetilformamida y se trata bajo agitación con 0,5 gramos de metilato sódico. Se agita durante la noche a temperatura ambiente, se elimina la mayor parte del disolvente, se adiciona agua y éter y se obtiene en la fase acuosa la 3beta-metoxi-6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-20-ona, punto de fusión 114-115º.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 11

- 2 cc de dihidropirano se adicionan a una solución de 1 gramo de 6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona en 15 cc de benceno absoluto. Tras adición de 0,4 gramos de cloruro p-toluensulfonílico se deja reposar a temperatura ambiente durante 4 días, se lava consecutivamente con solución de carbonato sódico acuoso y con agua, se seca y concentra. Tras cromatografía en Al_2O_3 neutro y elución con hexano se obtiene la 3beta-(tetrahidropiran-2-iloxi)-6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-20-ona.
- 20.
- 25.



38 5 557

Análogamente se obtiene la 3alfa-(tetrahidropiran-2-iloxi)-6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-20-ona.

EJEMPLO 12

- 0,72 gramos de semicarbazona de 3beta-metoxi-6alfa, 16alfa-dimetil-4-pregnen-20-ona (obtenible mediante reacción de 6alfa,16alfa-dimetil-progesterona con pirrolidina en metanol para formar 3-enamina, transformación de la misma en su 20-semicarbazona, hidrólisis ácida selectiva para formar 20-semicarbazona de 6alfa,16alfa-dimetil-progesterona,
5. reducción con hidruro de sodio y boro en metanol y eterificación) se calientan a 95° durante 20 minutos en una mezcla de 12 cc de dioxano, 6 cc de agua y 0,5 cc de ácido pirúvico. La mezcla reaccional se diluye con agua y se extrae con cloruro metilénico. Los extractos se lavan con agua y concentran.
10. Se obtiene la 3beta-metoxi-6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-20-ona; punto de fusión 114-115°.
- 15.

EJEMPLO 13

- Una solución de 0,4 gramos de 20-etilencetal de 3beta-acetoxi-6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-20-ona (obtenible mediante reacción de 6,16alfa-dimetil-5-pregnen-3beta-ol-20-ona con etilenglicol para formar etilencetal, oxidación con ciclohexanona/isopropilato de aluminio para formar 20-etilencetal de 6alfa,16alfa-dimetil-progesterona (punto de fusión 175-176°), reducción con NaBH₄ para formar 20-
20. etilencetal de 6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-3beta-ol-20-ona
- 25.



- (punto de fusión 151-152°) y acetilación) y 20 mg de ácido oxálico en 30 cc de etanol se deja reposar durante 36 horas a temperatura ambiente. Luego se neutraliza con solución amoniacal acuosa, se concentra bajo presión reducida y se deslifa con agua. La 3beta-acetoxi-6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-20-ona precipitada se succiona y recristaliza en acetona. Punto de fusión 161-163°.

EJEMPLO 14

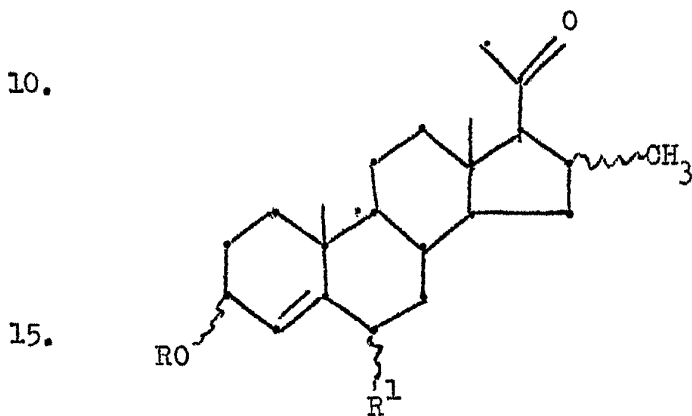
10. 260 mg de 6alfa,16alfa-dimetil-20,20-etilendioxi-4-pregnen-3beta-ol (obtenible mediante catalización del clorhidrato de 3-pirrolidino-6,16alfa-dimetil-3,5-pregnadien-20-ona con etilenglicol, escisión alcalina para formar 3-cetona y reducción con NaBH_4) se disuelven conjuntamente con 23 mg de ácido p-toluensulfónico en 130 cc de metanol y se
15. deja reposar durante 8 horas a temperatura ambiente. Luego se vierte en 130 cc de agua, se extrae varias veces con éter, los extractos de éter se lavan con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo se disuelve en cloro-
20. formo y se separa cromatográficamente por capas en gel silíceo. Se obtiene 3alfa-metoxi-6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-20-ona y 3beta-metoxi-6alfa,16alfa-dimetil-4-pregnen-20-ona, punto de fusión 114-115°.



REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente alemana nº P 19 57 473.3 del 15 de Noviembre de 1969.

- 5. 1.- Procedimiento para la preparación de 16-metilesteroides de la fórmula general I



I

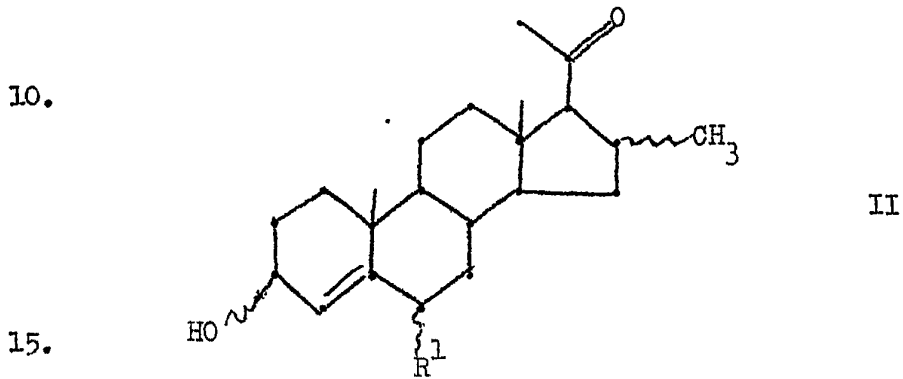
en la que

RO significa un grupo hidroxil esterificado o esterificado y

20.



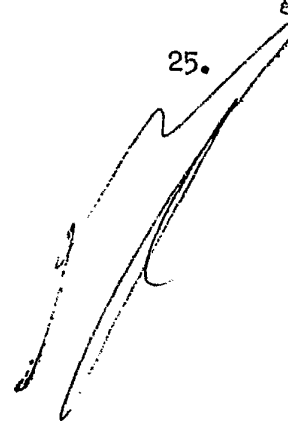
5. R^1 significa F, Cl, Br, CH_3 o CF_3 y en donde eventualmente puede estar presente en posición 6(7) un doble enlace adicional, caracterizado porque un 3-hidroxi-16-metilesteroide de la fórmula general II



20. en la que R^1 tiene la significación indicada y en donde eventualmente puede estar presente en posición 6(7) un doble enlace adicional, o un derivado esterificado en posición 3 apto para reacción de uno de tales 3-hidroxi-16-metil-esteroides se trata con un agente esterificante o bien eterificante de la fórmula general

25.

ROH



= 40 =

38 5 557



en la que

- R tiene la significación indicada,
o con un derivado apto para reacción de uno de tales compues-
tos o porque en un esteroide que por lo demás corresponde
5. a la fórmula I, se libera solvolíticamente un grupo 20-ceto
alterado funcionalmente.

2.- Procedimiento para la preparación de 16-me-
tilesteroides.

10. Según se describe y reivindica en la presente me-
moria descriptiva que consta de 40 páginas foliadas y escri-
tas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 14 de Noviembre de 1970

p. a.

~~J. R. S.~~
JAIME IBERN

Firmado: JOSE RODRIGUEZ

mpc.